

## Substituierte 2-Aminotetraline zur Behandlung von Depressionen

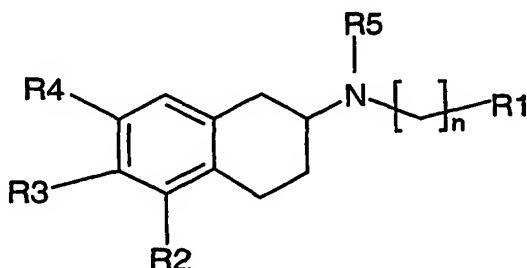
### Beschreibung

5 Nach Schätzungen der WHO wird die Depression bis 2020 die zweithäufigste Ursache für erkrankungsbedingte Behinderung sein (Murray, Lancet 349 (1997) 1498). Die Effizienz gegenwärtiger pharmakologischer Behandlungen ist aus verschiedenen Gründen, z.B. wegen spätem Wirkeintritt, Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit der Arzneimittel begrenzt. Aufgrund der Häufigkeit und Dauer dieser Erkrankung und der Rezidivneigung  
 10 besteht ein großer Bedarf an neuen, innovativen Antidepressiva.

Aus der US 4,564,628, der US 4,885,308, der US 4,722,933 und der WO 01/38321 sind substituierte 2-Aminotetraline bekannt. Es handelt sich um Substanzen mit dopaminerger Wirkung, die insbesondere zur Behandlung von Morbus Parkinson bekannt sind.

15 Insbesondere das Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] hat sich in klinischen Studien als effektives, transdermal verfügbares Antiparkinsonmittel erwiesen (Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163).

20 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass besagte substituierte 2-Amino-tetraline der allgemeinen Formel I

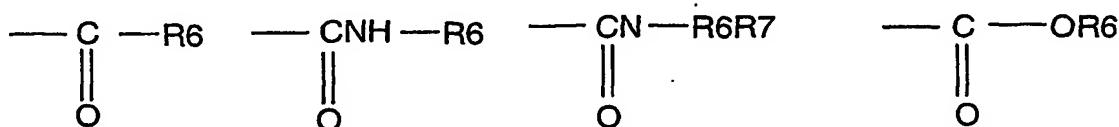


worin gilt:

n ist 1-5;

R2 ist OA; R3 und R4 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H und OA;

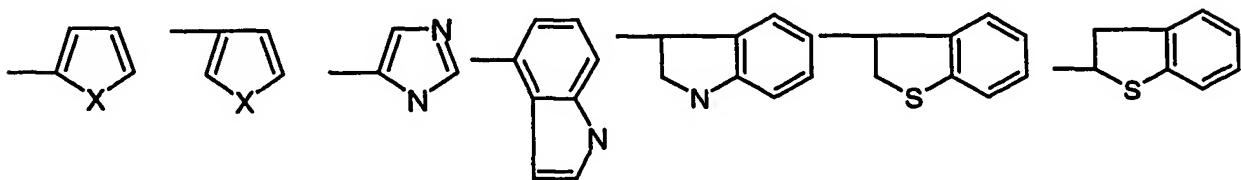
25 wobei A ausgewählt ist aus H, C1-3 Alkyl oder einer Gruppe



worin R6 und R7 jeweils unabhängig voneinander Alkyl, insbesondere C1-20 Alkyl, oder Aryl, insbesondere optional substituiertes Phenyl, sind;

R5 ein C1-3 Alkyl ist;

5 R1 eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, optional substituiertem Phenyl,



10 worin X ausgewählt ist aus S, O oder NH;

wobei die Verbindung der Formel I als Razemat oder als reines (R)- oder (S)-Enantiomer vorliegen kann,

15 sowie physiologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen geeignet sind.

Zur Herstellung eines Antidepressivums besonders geeignete Verbindungen sind solche, in denen R2 eine Gruppe OA ist und R3 und R4 unabhängig voneinander H oder eine

20 Gruppe OA sind, wobei A besonders bevorzugt ausgewählt ist aus einem Wasserstoffatom oder einer Gruppe



in der R6 ein C1-20 Alkyl, insbesondere C1-12 Alkyl, Phenyl oder Methoxyphenyl ist.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R4 ein H.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R3 ein H.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind R3 und R4 beide H.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist n= 1, 2 oder 3.

5

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind R3 und R4 beide H und R2 ist -OH oder -O(CO)CH<sub>3</sub>, wobei n ganz besonders bevorzugt 2 ist.

Bevorzugt wird R1 ausgewählt aus der Gruppe



10

wobei X ausgewählt ist aus S, O und NH und wobei X ganz besonders bevorzugt ein Schwefelatom ist.

Ganz besonders bevorzugt ist R1 2-Thienyl.

15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung stellt R5 ein C3-Alkyl dar.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zur Herstellung des Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen das Razemat von (+/-) 5,6,7,8-

20 Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol und ganz besonders bevorzugt das reine S-Enantiomer dieser Verbindung (Rotigotin) verwendet.

Unter den Begriffen „C1-20 Alkyl“, „C1-12 Alkyl“, „C1-3 Alkyl“ werden jeweils verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit der entsprechenden Zahl C-Atome verstanden.

25 Beispielsweise umfasst ein „C1-20 Alkyl“ alle Alkyle mit 1 bis 20 C-Atomen. Die Alkyle können optional substituiert sein, z.B. mit Halogen. Bevorzugt liegen die Alkyle unsubstituiert vor.

In drei verschiedenen, validierten Tiermodellen wurde die Eignung von Rotigotin als

30 Antidepressivum demonstriert.

Der „forced swim test“ ist ein Tiermodell bei dem depressive Episoden durch akuten Stress ausgelöst werden. Dabei werden Ratten in einem begrenzten Raum zum Schwimmen gezwungen. Nach initialen Selbstrettungsversuchen, in denen die Tiere die Ausweglosigkeit erfassen, verfallen sie in Bewegungslosigkeit. Bei einer Wiederholung

5 des Versuchs verharren die Tiere von Beginn des Versuchs an in Bewegungslosigkeit. Bei Vorbehandlung mit Antidepressiva wird die Zeit der Bewegungslosigkeit beim Wiederholungsversuch verkürzt, die Tiere beginnen meist unmittelbar nach Transfer in das Wasserbecken mit Such- und Fluchtbewegungen (Porsolt, Biomedicine 30, 1979, 139). Rotigotin führt zu einer deutlich verkürzten Immobilitätszeit.

10

Im „learned helplessness test“ werden Ratten mehrfach unkontrollierbarem Stress ausgesetzt. Dies bewirkt bei den Tieren eine verschlechterte Lernfähigkeit in einer späteren Situation (z.B. nach 48 h), in der sie dem Stress wieder ausweichen könnten. Nach subchronischer, aber nicht akuter Gabe von Antidepressiva normalisiert sich die 15 Lernfähigkeit wieder und die Tiere lernen, dem (angekündigten) Stress (rechtzeitig) zu entfliehen. (Sherman, Pharmacology Biochemistry & Behavior 16, 1982, 449). Nach mehrtägiger Verabreichung von Rotigotindepotsuspensionen (Ausführungsbeispiel 2) zeigten die Tiere bei niedrigen Konzentrationen ein verbessertes Lernverhalten; allerdings steigerten die höheren Dosen auch die Aktivität der Tiere unter Nicht-Test-Bedingungen.

20

In einem weiteren Tiermodell (Ausführungsbeispiel 3) wurde untersucht, ob die antidepressiven Wirkungen von Rotigotin von einer allgemeinen motorischen Stimulation unterschieden werden können. Hierbei wurde Rotigotin an Ratten verabreicht, deren Riechkolben beidseitig entfernt wurden. Die Entfernung der Riechkolben führt in der 25 unbehandelten Kontroll-Gruppe zu einer adaptiven Hyperaktivität. Es ist aus der Literatur bekannt, dass chronisch verabreichte Antidepressiva in diesem Modell zu einer Reduktion der Bewegungsaktivität der Tiere führen, während Stimulantien die motorische Aktivität weiter steigern (van Riezen H et al, Br J Pharmacol. 60(4), 1977, 521; Kelly JP et al, Pharmacol Ther. 74(3), 1997, 299). Mit diesem Modell kann somit zwischen 30 antidepressiven und unspezifisch-stimulatorischen Effekten eines Wirkstoffs diskriminiert werden. Es zeigte sich, dass Rotigotin niedrig dosiert eine spezifisch antidepressive Wirkung zeigt, die in etwa der Wirkung des Antidepressivums Imipramin entspricht und die zur nahezu vollständigen Unterdrückung der Bulbektomie-induzierten lokomotorischen Hyperaktivität führt. Bei höheren Rotigotinkonzentrationen überwiegt hingegen der 35 stimulatorische dopamino-agonistische Effekt.

Damit konnte klar gezeigt werden, dass subkutan appliziertes Rotigotin in allen drei Tests überraschenderweise eine signifikante antidepressive Wirkung hat.

Abbildung 1 zeigt, dass Rotigotin im „forced swim test“ zu einer deutlichen Reduktion der

5 Immobilitätszeit führt.

Abbildung 2 zeigt, dass mit Rotigotindepotsuspension (Ausführungsbeispiel 2) behandelte Tiere im „learned helplessness test“ dosisabhängig ein normalisiertes Lernverhalten (NHC) gegenüber der nur mit Vehikel behandelten Kontrollgruppe (HC) zeigen.

10

Abbildung 3 zeigt, dass Rotigotin in niedrigen Dosierungen in bulbectomisierten Ratten (Ausführungsbeispiel 3) die motorische Hyperaktivität deutlich reduziert und damit eine klare antidepressive Wirkung entfaltet. In höheren Dosierungen hingegen dominiert eine unspezifische Aktivierung der lokomotorischen Aktivität und tritt sowohl bei

15 bulbectomisierten Tieren als auch bei Kontrolltieren auf.

Aus den präklinischen Daten ergibt sich die Schlussfolgerung, dass mit den als Antiparkinson-Wirkstoffen bekannten substituierten 2-Aminotetralinen der allgemeinen Formel I neue wirksame Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen zur Verfügung

20 gestellt werden konnten.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Verbindungen der Formel I, insbesondere Rotigotin sowie Salze dieser Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

25

Der Begriff „Behandlung“ umfasst in dieser Patentanmeldung sowohl die Therapie bestehender Depressionen als auch die vorbeugende Therapie (Prophylaxe) von Depressionen, z.B. von rezidivierenden depressiven Phasen.

30

Depressive Störungen werden zum besseren Verständnis und zur Erzielung einer optimalen individuellen Therapie in Unterformen unterteilt, wobei die Übergänge der verschiedenen Unterformen oft fließend sind. Die Klassifizierung der Depression erfolgt – traditionell – nach ihren vermeintlichen Ursachen oder – neuerdings – nach ihren Symptomen (siehe hierzu ICD-10 "International Statistical Classification of Diseases and

35 Related Health Problems" der WHO).

Unter dem Begriff „Depression“ werden in dieser Patentanmeldung sowohl die verschiedenen, unten genannten traditionellen Unterformen der Depression verstanden, als auch die im ICD-10 unter dem Begriff „affektiven Störungen“ subsumierten Störungen,

5 die mit depressiven Episoden einhergehen, insbesondere depressive Episoden, rezidivierende depressive Störungen, depressive Phasen bei bipolaren affektiven Störungen sowie Angststörungen, Anpassungsstörungen und hirnorganische Erkrankungen, die jeweils mit depressiven Symptomen einhergehen. Entsprechende Störungen sind beispielsweise in den ICD-10 Klassifikationen (Version 2.0, Stand 10 November 2000) F31, F32, F33, F41, F43, F45 und F06 aufgeführt.

Bei der traditionellen Unterteilung der Depression nach Ursachen werden üblicherweise 4 Hauptklassen unterschieden:

15 I. Endogene Depressionen

Bei endogener Depression lassen sich keine ohne weiteres erkennbaren äußeren Ursachen als Auslöser der Depression identifizieren. Auslöser sind wahrscheinlich Störungen des Neurotransmittersystems des Gehirns. Typisch für endogene Depressionen ist der phasenhafte Verlauf, wobei die depressiven Episoden wiederholt auftreten können. Endogene Depressionen werden in der Regel unterteilt in

- unipolare Depressionen („major depression“), bei der nur depressive Phasen auftreten
- bipolare Depressionen („manisch-depressive Störungen“), bei denen depressive Episoden mit manischen Phasen wechseln.

II. Somatogene Depressionen

30 Ursache dieser Depressionen sind körperlich-organische Störungen. Im Allgemeinen werden somatogene Depressionen unterteilt in

- organische Depressionen, die auf einer Erkrankung oder Verletzung des Gehirns beruhen. Solche Erkrankungen oder Verletzungen, die häufig mit einem veränderten Hirnstoffwechsel einhergehen, sind z.B. Hirntumore,

Morbus Parkinson, Migräne, Epilepsie, Hirnlähmung, Hirnarteriosklerose, Hirntraumen, Hirnhautentzündung, Schlaganfall und Demenzen, wie z.B. die Alzheimersche Erkrankung;

- 5 · symptomatische Depression, die oft als Folge oder Begleiterscheinung einer Krankheit auftritt, die die Hirnfunktion nur indirekt beeinflusst. Dies kann z.B. eine Kreislauferkrankung, Hypothyreose oder eine andere Hormonstörung, Infektionskrankheit, Krebs oder Lebererkrankung sein;
- pharmakogene Depression, z.B. bei Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch.

10

### III. Psychogene Depressionen

Diese sind oft Überreaktionen auf ein oder mehrere traumatische Erlebnisse. Die Unterteilung erfolgt häufig in Erschöpfungs-Depression, neurotische Depression und 15 reaktive Depression auf Grund aktueller Konflikte oder Ereignisse.

### IV. Depressionen in besonderen Lebenslagen

Beispiele sind Wochenbett-Depressionen, Alters-Depressionen, Depressionen im 20 Kindesalter, saisonale Depressionen sowie Pubertätsdepressionen.

Verbindungen der Formeln I, insbesondere Rotigotin, sowie deren Salze sind grundsätzlich für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der verschiedenen, oben genannten Depressionsformen bzw. zur Behandlung von affektiven Störungen, 25 insbesondere von depressiven Episoden, rezidivierenden depressiven Störungen, Zykllothymia und von depressiven Phasen bei bipolaren affektiven Störungen, entsprechend der ICD-10 geeignet.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formeln I bevorzugt zur Herstellung eines 30 Medikaments zur Behandlung depressiver Episoden und schwerer rezidivierender depressiver Störungen verwendet, wie sie beispielsweise bei der endogenen, unipolaren Depression („major depression“) auftreten.

Als Ursachen für endogene, unipolare Depressionen werden Stoffwechselstörungen der Gehirnzellen, d.h. Noradrenalin- oder Serotoninmangel und/oder eine genetische Prädisposition angesehen.

5 Unter dem Begriff „major depression“ wird in dieser Patentanmeldung eine Störung umfasst, wie im amerikanischen Diagnose-Manual „The Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders – 4<sup>th</sup> Edition“ (American Psychiatric Association, 1994; „DSM IV“) beschrieben.

10 Die Verbindungen der Formel I, insbesondere Rotigotine, und deren Salze sind auch besonders geeignet zur Herstellung von Antidepressiva zur Behandlung depressiver Episoden bei manisch-depressiven Patienten. Diese depressiven Phasen bei bipolaren Störungen werden in dieser Patentanmeldung unter dem Begriff „Depressionen“ subsumiert.

15 . . .

Ferner werden die Verbindungen der Formeln I bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung „organischer“ Depressionen verwendet, wie weiter oben beschrieben. Organische Depressionen treten beispielsweise häufig bei Parkinson-Erkrankungen, bzw. bei zerebrovaskulären Erkrankungen und bei dementiellen Störungen

20 auf.

Bei der Behandlung von Depressionen, die als Folge von Morbus Parkinson auftreten, ergibt sich aus der vorliegenden Erfindung die für die klinische Praxis relevante Schlussfolgerung, dass die übliche Komedikation von Antidepressiva und Antiparkinson-Mitteln nicht erforderlich ist, wenn die depressiven Parkinson-Patienten auf Verbindungen der Formel I, insbesondere Rotigotin, eingestellt werden.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Verbindungen der Formel I, insbesondere Rotigotin, sowie Salze dieser Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von mit Morbus Parkinson verbundenen Depressionen, wobei auf eine Komedikation mit anderen Antidepressiva optional verzichtet werden kann.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, insbesondere Rotigotin, sowie Salze dieser Verbindungen, jeweils alleine oder in Kombination mit anderen Antidepressiva, zur Behandlung organischer Depressionen, die

nicht im Zusammenhang mit Morbus Parkinson stehen. Beispiele für solche organischen Depressionen sind Depressionen im Zusammenhang mit Hirntumoren, Migräne, Epilepsie, Hirnlähmung, Hirnarteriosklerose, Hirntraumen, Hirnhautentzündung, Schlaganfall, Demenz, Alzheimer'sche Erkrankung oder dem Parkinson Plus Syndrom.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung einer Depression bei einem Säuger, insbesondere einer endogenen, unipolaren Depression („major depression“), einer depressiven Phase einer bipolaren Störung, einer Parkinson-assozierten Depression oder einer von Morbus Parkinson unabhängigen organischen

10 Depression durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer der Verbindungen der Formel I, insbesondere Rotigotin, sowie von Salzen dieser Verbindungen an besagten Säuger, insbesondere an einen Menschen.

Verbindungen der Formeln I sind optisch aktiv und können als Razemate oder als reine

15 (R)- oder (S)-Enantiomere vorliegen. Unter dem Begriff „reines Enantiomer“ wird in dieser Patentanmeldung verstanden, dass eine Substanz vorzugsweise zu mindestens 90 Mol%, besonders bevorzugt zu mindestens 95, 98 oder 99 Mol% in Form des einen Enantiomers, z.B. der (S)-Form, vorliegt, während der Anteil des jeweils anderen Enantiomers, z.B. der (R)-Form, entsprechend gering ist. Wird zur Herstellung des 20 erfindungsgemäßen Arzneimittels beispielsweise Rotigotin [((-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] verwendet, liegt das (R)-(+)-Enantiomer bevorzugt mit einem Anteil von < 10 Mol%, besonders bevorzugt mit einem Anteil von < 2 Mol% und ganz besonders bevorzugt mit einem Molanteil von < 1 % bezogen auf die Gesamtrotigotinmenge im Antidepressivum vor.

25

Verbindungen der Formel I können als freie Basen oder in Form der physiologisch akzeptablen Salze, z.B. in Form des Rotigotin-Hydrochlorids, im Arzneimittel vorliegen.

„Physiologisch akzeptable Salze“ schließen nicht-toxische Additionssalze einer Base,

30 insbesondere einer Verbindung der Formel I in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren, wie z.B. das HCl, ein.

Zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I stehen verschiedene Applikationswege zur Verfügung, die der Fachmann je nach Bedarf, Zustand und Alter des Patienten,

erforderlicher Dosierung und gewünschtem Applikationsintervall auswählen und anpassen kann.

Eine bevorzugte Art der Verabreichung von Verbindungen der Formel I ist die

5 transdermale Gabe. Die Darreichungsform kann grundsätzlich ausgewählt sein aus z.B. Salbe, Paste, Spray, Folie, Pflaster oder einer iontophoretischen Vorrichtung.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I, z.B. Rotigotin, in Pflasterform auf die Haut des Patienten gebracht, wobei der Wirkstoff bevorzugt in einer Matrix aus adhesivem

10 Polymer, z.B. einem selbstklebenden adhesiven Polysiloxan, vorliegt (Ausführungsbeispiel 1). Beispiele für geeignete transdermale Formulierungen finden sich in WO 99/49852, WO 02/89777 und WO 02/89778. Eine solche Darreichungsform ermöglicht die Einstellung eines weitgehend konstanten Plasmaspiegels und damit eine konstante dopaminerige Stimulation über das gesamte Applikationsintervall (WO 15 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163).

Wird dagegen ein Antidepressivum in Form einer subkutanen oder intramuskulären Depotform gewünscht, kann eine Verbindung der Formel I beispielsweise als Salzkristall, z.B. als kristallines Hydrochlorid, in einem hydrophoben, wasserfreien Medium

20 suspendiert und injiziert werden, wie in WO 02/15903 beschrieben oder auch in Form von Mikrokapseln, Mikropartikeln oder Implantaten auf Basis bioabbaubarer Polymere, wie beispielsweise in WO 02/38646 beschrieben, verabreicht werden.

Andere denkbare Formen der Verabreichung von Verbindungen der Formel I sind -

25 transmukosale Formulierungen, z.B. Sublingualsprays, rektale Formulierungen oder Aerosole zur pulmonalen Verabreichung.

Geeignete Dosierungen von Verbindungen der Formel I liegen im allgemeinen zwischen 0,1 und ca. 50 mg/Tag, wobei vorzugsweise Tagesdosen zwischen 0,2 und 40 mg und

30 insbesondere zwischen 0,4 und 20 mg/Tag verabreicht werden. Besonders bevorzugte Dosierungen von Verbindungen der Formel I, insbesondere von Rotigotin, liegen oberhalb von 0,5 mg/Tag, wobei für Anwendungen, die keine gleichzeitige Behandlung von motorischen Störungen von Morbus Parkinson erfordern, ganz besonders bevorzugt solche Dosierungsformen ausgewählt werden, in denen die antidepressive Wirkung von 35 Verbindungen der Formel I, insbesondere von Rotigotin, ausgeprägt ist, bei denen die

unspezifisch stimulatorische Wirkung von Verbindungen der Formel I, insbesondere von Rotigotin, aber möglichst gering ist. Solche Dosierungen liegen im Allgemeinen unter 10 mg/Tag, z.B. unter 7,5 mg oder unter 5, 4, 3, 2 oder unter 1 mg/Tag und insbesondere zwischen 0,5 und 5 mg/Tag.

5

Bei Morbus Parkinson-Patienten kann dagegen eine Dosierung von z.T. oberhalb von 5 mg/Tag zur gleichzeitigen Therapie der motorischen Störungen erforderlich sein. Entsprechende Dosierungen liegen z.B. in Abhängigkeit von Alter und Verfassung des Patienten, Schweregrad der Erkrankung etc. zum Teil bei deutlich über 1 mg/Tag, z.B. bei 10 über 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder sogar zwischen 10 und 50 mg/Tag, z.B. zwischen 10 und 25 mg/Tag.

In Abhängigkeit von der gewählten Applikationsart kann die gewünschte Tagesdosis durch das Formulierungsdesign gesteuert werden. Beispielsweise kann die Tagesdosis 15 von transdermal verabreichten Verbindungen der Formel I, insbesondere Rotigotin, durch die Einstellung einer entsprechenden Fluxrate pro Flächeneinheit und/oder durch Variation der Pflastergröße eingestellt werden. Dabei kann die Dosierung einschleichend erfolgen, das heißt, die Behandlung kann gegebenenfalls mit niedrigen Dosierungen beginnen, die dann bis zur Erhaltungsdosis gesteigert werden.

20

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Dosierungsform, z.B. ein Pflaster oder eine injizierbare Depotformulierung, die die entsprechende zur Therapie der Depression erforderliche Menge der Verbindung der Formel I, z.B. zwischen 0,5 und 10 mg/Tag oder zwischen 0,5 und 5 mg/Tag, wie weiter oben beschrieben, freisetzt.

25

Dem Fachmann ist klar, dass das Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der applizierten Menge, der Applikationsart und dem Tagesbedarf des Patienten variieren kann. So kann eine transdermale Applikationsform beispielsweise zur einmal täglichen, dreitägigen oder siebentägigen Verabreichung konzipiert sein, während ein subkutanes oder 30 intramuskuläres Depot Injektionen beispielsweise im Ein-, Zwei- oder Vierwochen-Rhythmus ermöglichen kann.

Verbindungen der Formel I, insbesondere Rotigotin, können zur Monotherapie der Depression verwendet werden. In einer Ausführungsform der Erfindung können in der

antidepressiven Arzneiform neben Verbindungen der Formel I aber auch noch andere Wirkstoffe vorliegen.

Beispiele hierfür sind andere Antidepressiva, die den Serotonin- oder Noradrenalin-

5 Stoffwechsel direkt oder indirekt beeinflussen.

Beispiele hierfür sind

- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Sertralin, Citalopram, Paroxetin oder Fluoxetin

10 - gemischte Serotonin-, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Venlaxafin, Milnacipram, Mirtazapin und trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin und Imipramin

- selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Reboxetin
- Monoaminoxidase-Hemmer wie Tranylcypromin oder Clorgylin
- Alpha2-Rezeptor und/oder Serotoninrezeptor-Modulatoren wie Mirtazapin oder

15 Nefazodon.

Andere Beispiele für Antidepressiva sind Adenosin-Antagonisten, wie z.B. ST 1535, Sigma-Opiodrezeptor-Liganden, NK-Antagonisten wie GW 597599, Saredudant oder Aprepitant, Melatonin-Agonisten oder Modulatoren der Hypothalamus-Hypophyse-

20 Nebennieren-Achse.

In Abhängigkeit von der Ursache und den Symptomen der Depression kann ein Kombinationspräparat auch ein zusätzliches Antipsychotikum, Sedativum, Anxiolytikum oder Migränemittel, bzw. einen Wirkstoff enthalten, der ein oder mehrere Wirkungen

25 ausgewählt aus antidepressiver, antipsychotischer, sedativer, anxiolytischer oder antimigränoide Wirkung entfaltet.

Dabei können die Verbindung der Formel I und das zusätzliche Antidepressivum, Antipsychotikum, Sedativum, Anxiolytikum oder Migränemittel in der gleichen 30 pharmazeutischen Formulierung, z.B. einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. in Form zweier separater Tabletten. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig oder zeitlich getrennt verabreicht werden.

In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungprofil für die verschiedenen pharmazeutisch aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden

5 Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

Beispiele für Antipsychotika sind Promethazin, Fluphenazin, Perphenacin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Promazin, Chlorprothixen, Zuclopentixol, 10 Prothipendyl, Flupentixol, Zotepin, Benperidol, Pipamperon, Melperon, Haloperidol, Bromperidol, Sulpirid, Clozapin, Pimozid, Risperidon, Quetiapin, Amisulprid, Olanzapin.

15 Beispiele für Sedativa sind Diphenhydramin, Doxylaminsuccinat, Nitrazepam, Midazolam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Oxazepam, Bromazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Chloralhydrat, Zopiclon, Zolpidem, Tryptophan, Zaleplon.

20 Beispiele für Anxiolytika sind Fluspirilen, Thioridazin, Oxazepam, Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam, Prazepam, Diazepam, Clobazam, Medazepam, Chlordiazepoxid, Dikaliumchlorazepat, Nordazepam, Meprobamat, Buspiron, Kavain, Hydroxyzin.

25 Beispiele für Migränemittel sind Almotriptan, Zolmitriptan, Acetylsalicylsäure, Ergotamin, Dihydroergotamin, Methysergid, Iprazochrom, Ibuprofen, Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Paracetamol.

30 **Ausführungsbeispiele:**

Ausführungsbeispiel 1: Rotigotin-Pflaster

30 1.8 g Rotigotin (freie Base) werden in 2.4 g Ethanol gelöst und zu 0.4 g Kollidon 90F (gelöst in 1g Ethanol) gegeben. Diese Mischung wird zu einer 74%igen Lösung von Silikonpolymeren (8.9 g BioPSA 7-4201 + 8.9 g BIO-PSA 7-4301[Dow Corning]) in Heptan gegeben. Nach Zugabe von 2.65 g Petrolether wird die Mischung für 1 Stunde bei 700 UpM gerührt, um eine homogene Dispersion zu erhalten. Nach Laminierung auf 35 Polyester wurde bei 50°C getrocknet. Das Pflastergewicht betrug schließlich 50 g/cm<sup>2</sup>.

Ausführungsbeispiel 2: Rotigotin-Depotsuspensionen

(a) 1411,2 g Miglyol 812 wurde in eine Duran Flasche eingewogen. 14,4 g Imwitor 312  
5 wurde dem Miglyol zugegeben und im Anschluß für 30 Minuten unter Rühren auf 80°C erwärmt. Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und gefiltert.

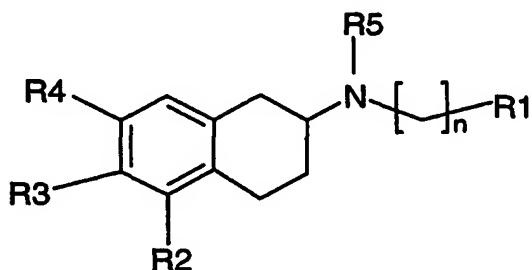
(b) 1188 g der unter (a) hergestellten Lösung wurde in einen Glaslaborreaktor überführt, 12 g Rotigotin zugesetzt und für 10 Minuten mit einem Ultraturrax bei 10.000 UpM unter  
10 Stickstoff homogenisiert. Die Suspension wurde bei laufendem Ultraturrax (2.000 UpM) in Braunglasflaschen abgefüllt.

Ausführungsbeispiel 3:

15 Die Bulbektomie-Studie wurde an Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Als Kontrollgruppe diente eine scheinoperierte Gruppe, die operiert wurde, ohne dass die Riechkolben entfernt wurden. 14 Tage nach der Operation wurden die Ratten mit Vehikel, Rotigotin-Depotsuspension (jeden 2. Tag) oder Imipramin behandelt. An Testtagen wurden die Ratten auf ein Testfeld verbracht und für 3 Minuten sich selber überlassen.  
20 Dabei wurden die lokomotorischen Aktivitäten der Tiere anhand der Zahl überschrittener Linien gemessen.

Patentansprüche

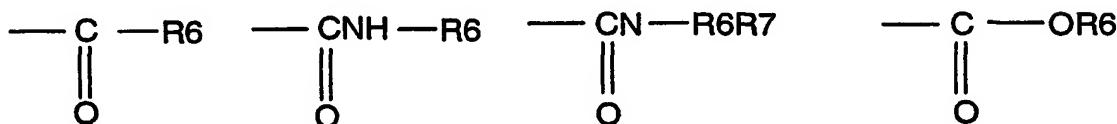
## 1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



5 worin gilt:

 $n = 1-5$ ;

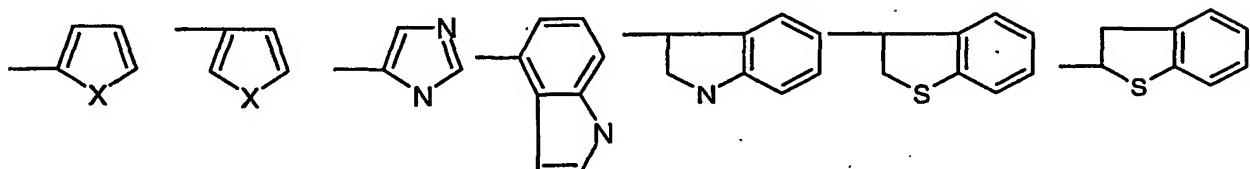
R2 ist = OA; R3 und R4 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H und OA; wobei A ausgewählt ist aus H, C1-3 Alkyl oder einer Gruppe,



10 in der R6 und R7 unabhängig voneinander Alkyl oder Aryl sind;

R5 ist ein C1-3 Alkyl;

R1 ist eine Gruppe, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, optional substituiertem Phenyl;



worin X ausgewählt ist aus S, O oder NH;

wobei die Verbindung der Formel I als Razemat oder als reines (R)- oder (S)-Enantiomer vorliegt;

sowie physiologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R3 und R4 = H.

5

3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin A ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe



ist, in der R6 C1-12 Alkyl, Phenyl oder Methoxyphenyl ist.

10

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei n = 1-3 und R5 ist ein C3-Alkyl.

15

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R1 ausgewählt ist aus der Gruppe



worin X für S, O oder NH steht.

20 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei X ein Schwefelatom ist.

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R1 ein 2-Thienyl ist.

25 8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol ist.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Verbindung das reine (S)-Enantiomer (Rotigotine) ist.

10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Depression eine unipolare Depression [major depression] oder eine depressive Phase einer manisch-depressiven Störung ist.

5

11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Depression eine organische Depression ist.

12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Depression eine 10 von Morbus Parkinson unabhängige organische Depression ist.

13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Depression eine Morbus-Parkinson-assoziierte Depression ist.

15 14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur parenteralen, transdermalen oder mukosalen Administration vorgesehen ist.

15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Dosierung von 0,5 –50 mg pro Tag verabreicht wird.

20

16. Kombinationspräparat zur Behandlung von Depressionen umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1-9 und einen weiteren Wirkstoff aus der Gruppe der Antidepressiva, Antipsychotika, Sedativa, Anxiolytika oder Migränemittel.

25 17. Methode zur Behandlung von Depressionen bei einem Säugling, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, wie in den Ansprüchen 1-9 definiert, an besagten Säugling.

Abb. 1/3

# Antidepressive Wirkung 1:

„forced swimming test“

Signifikanzniveau: \*:  $p < 0.05$

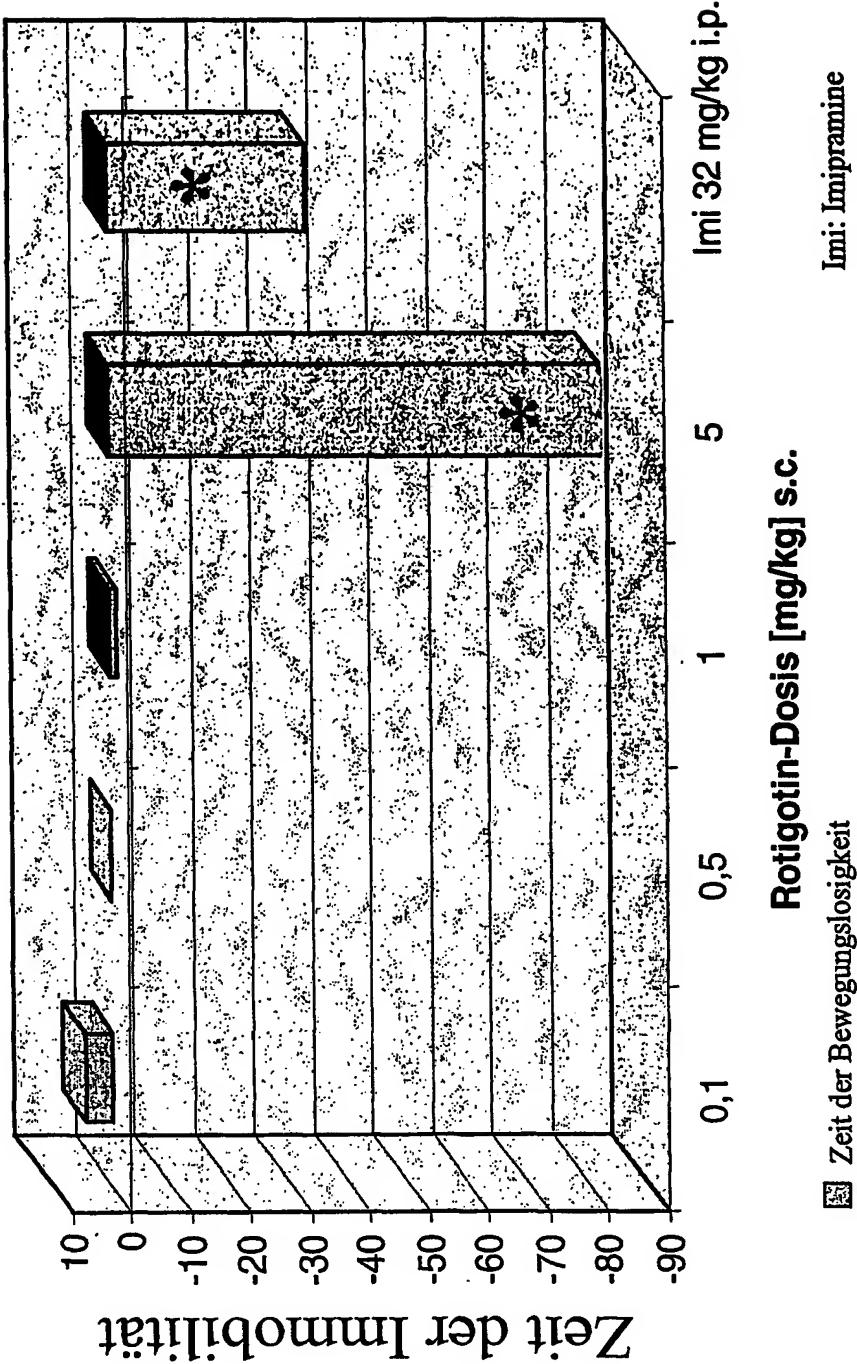
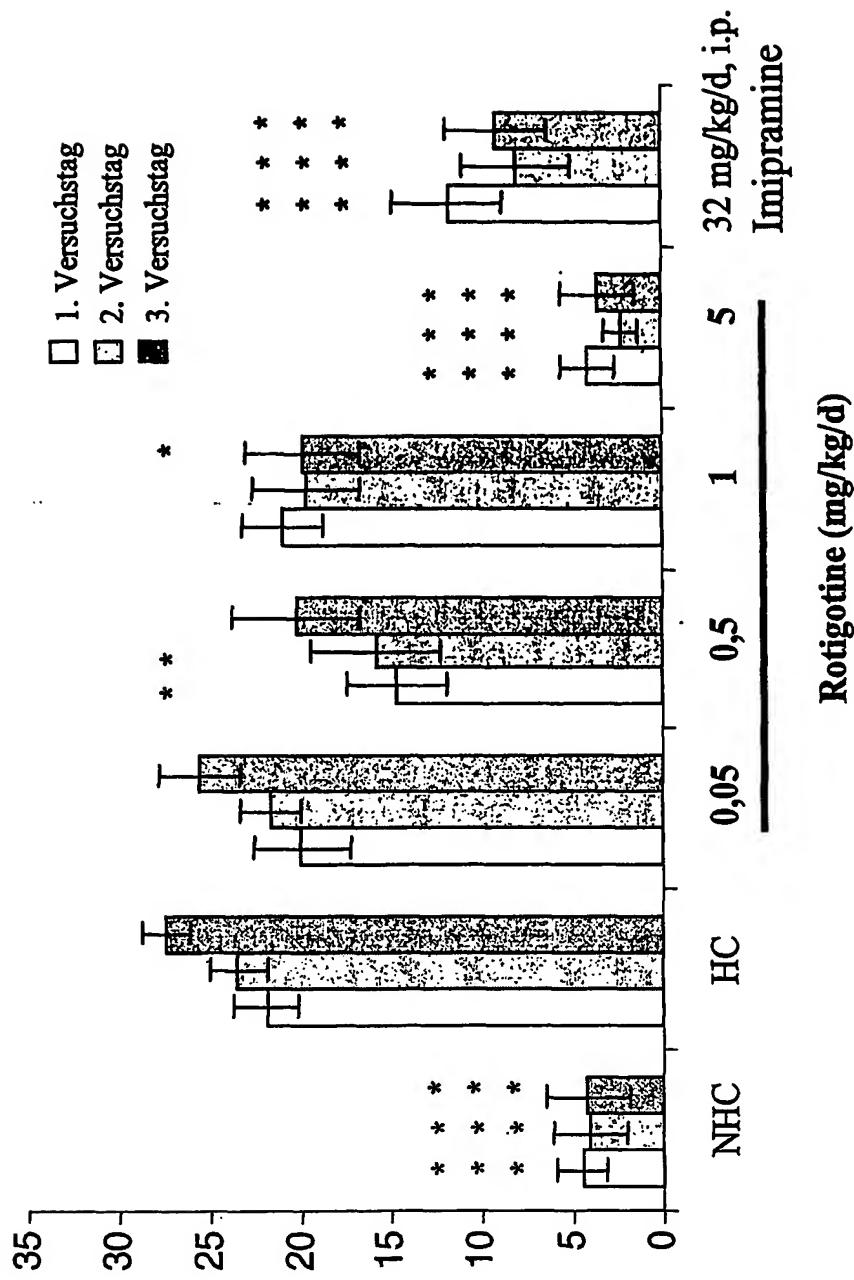


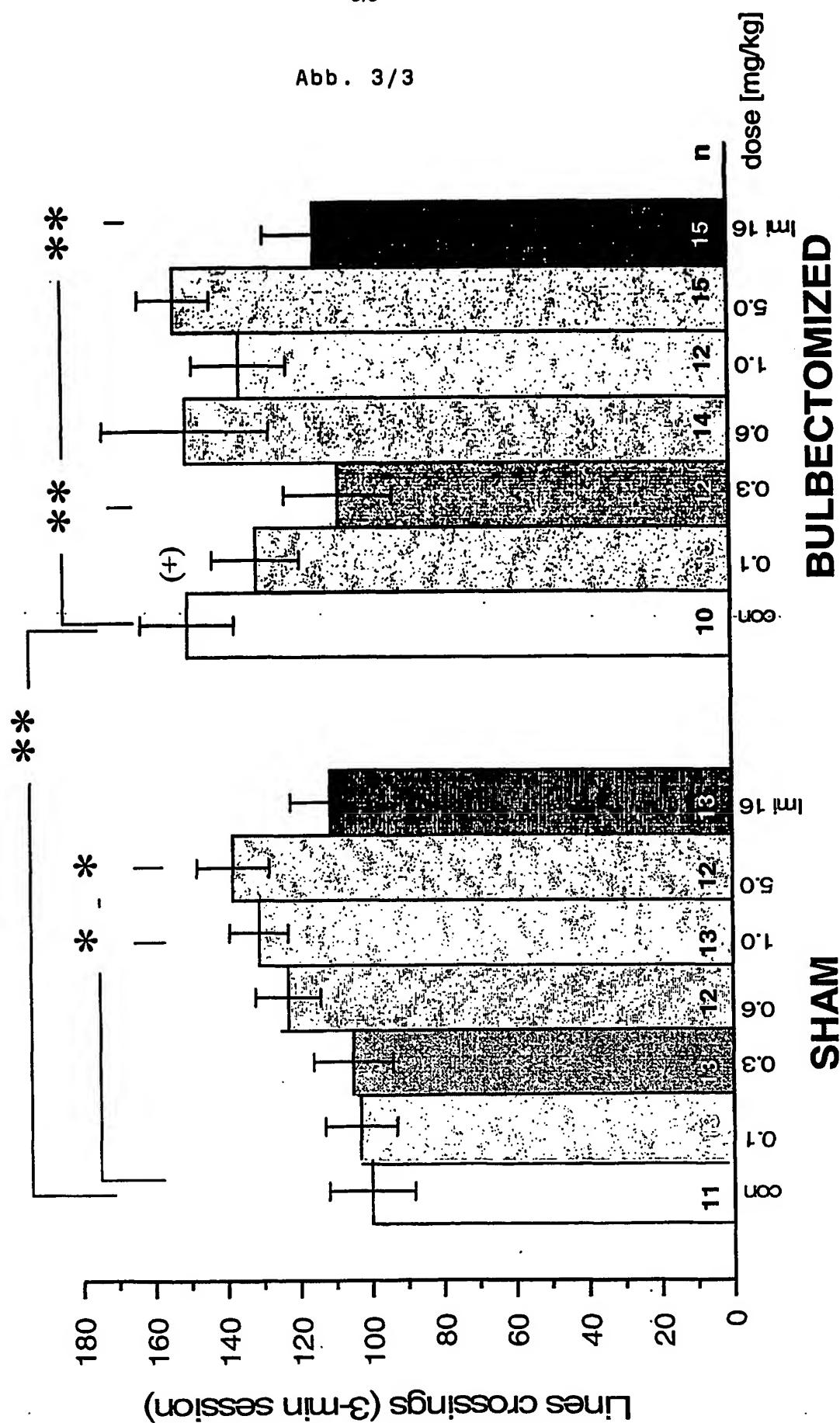
Abb. 2/3

## Antidepressive Wirkung 2: „learned helplessness test“



Wirkung der subkutanen Verabreichung von Rotigotine im 3-Tages Test  
Signifikanzniveau: \*: p < 0.05; \*\*: p < 0.01; \*\*\*: p < 0.001

Abb. 3/3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/008169

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7	A61K31/135	A61K31/34	A61K31/381	A61K31/40	A61K31/4164
	A61K31/44		A61P25/24		

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, SCISEARCH

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 334 538 A (UPJOHN CO) 27 September 1989 (1989-09-27) claims 1-9 page 4, line 27 - line 34 examples 17,24 ----- BARTOSZYK G D: "ANXIOLYTIC EFFECTS OF DOPAMINE RECEPTOR LIGANDS: I. INVOLVEMENT OF DOPAMINE AUTORECEPTORS" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 62, no. 7, 1998, pages 649-663, XP001079854 ISSN: 0024-3205 page 651, paragraph 2 table 1 ----- -/-	1,2,4-7, 10-15,17
X		1-4, 10-15,17

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 November 2004

Date of mailing of the international search report

26/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/008169

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOSTOWSKI W ET AL: "5-Hydroxytryptamine(1A) receptor agonists in animal models of depression and anxiety" PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY 1992 DENMARK, vol. 71, no. 1, 1992, pages 24-30, XP008039045 ISSN: 0901-9928 page 24, column 2, paragraph 2 page 29, column 1, paragraph 2 -----	1,2,4, 10-15,17
X	DE 198 14 084 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS; DISCOVERY THERAPEUTICS (US)) 14 October 1999 (1999-10-14) column 1, line 1 - line 37 -----	1,2,4-8, 10-15,17
X	WELNER S A ET AL: "AUTORADIOGRAPHIC QUANTIFICATION OF SEROTONIN-1A RECEPTORS IN RAT BRAIN FOLLOWING ANTIDEPRESSANT DRUG TREATMENT" SYNAPSE (NEW YORK), vol. 4, no. 4, 1989, pages 347-352, XP008039049 ISSN: 0887-4476 abstract -----	16
X	TIMMERMAN, WIA ET AL: "The potential antipsychotic activity of the partial dopamine receptor agonist (+)N-0437" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY , 181(3), 253-60 CODEN: EJPHAZ; ISSN: 0014-2999, 1990, XP008039005 page 254, column 2, paragraph 2 -----	16
A	US 5 214 156 A (ANDERSSON BENGT R ET AL) 25 May 1993 (1993-05-25) column 1 abstract -----	
A	US 4 564 628 A (HORN ALAN S) 14 January 1986 (1986-01-14) the whole document -----	
A	DRYER S E ET AL: "BIOCHEMICAL AND BEHAVIORAL ACTIONS OF 5,8 DI METHOXYLATED AMINO TETRALINS NEW NONOPIATE ANALGESIC AGENTS" FEDERATION PROCEEDINGS, vol. 39, no. 3, 1980, page ABSTRACT 3051, XP008039043 & 64TH ANNUAL MEETING OF THE FED. AM. SOC. EXP. BIOL., ANAHEIM, CALIF., USA, APR. 13-18, 1980. FED PRO ISSN: 0014-9446 the whole document -----	

-/-

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No PCT /EP2004/008169
----------------------------------------------------

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PARK S ET AL: "Evaluation of an aminotetraline, CP 14.368, as an antidepressant." CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, CLINICAL AND EXPERIMENTAL. FEB 1972, vol. 14, no. 2, February 1972 (1972-02), pages 65-70, XP008039025 ISSN: 0011-393X abstract</p> <p>-----</p> <p>"SR 58611A SR 58611" DRUGS IN R AND D 2003 NEW ZEALAND, vol. 4, no. 6, 2003, pages 380-382, XP008039046 ISSN: 1174-5886</p> <p>-----</p>	
P,A		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP2004/008169

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 17 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008169

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
EP 0334538	A 27-09-1989	AT 82954 T AU 616253 B2 AU 3284689 A CA 1331191 C DE 68903659 D1 DE 68903659 T2 DK 223490 A EP 0334538 A1 EP 0407416 A1 ES 2053979 T3 FI 102893 B1 GR 3006983 T3 JP 2750187 B2 JP 3503411 T KR 9705323 B1 NO 904154 A , B, NZ 228392 A WO 8909050 A1 US 5214156 A ZA 8901903 A			15-12-1992 24-10-1991 16-10-1989 02-08-1994 14-01-1993 22-04-1993 17-09-1990 27-09-1989 16-01-1991 01-08-1994 15-03-1999 30-06-1993 13-05-1998 01-08-1991 15-04-1997 24-09-1990 26-11-1991 05-10-1989 25-05-1993 29-11-1989
DE 19814084	A 14-10-1999	DE 19814084 A1 AT 210973 T AU 746856 B2 AU 2934199 A BR 9909313 A CA 2326630 A1 CN 1142773 C DE 59900581 D1 DK 1033978 T3 WO 9949852 A1 EP 1033978 A1 ES 2170573 T3 HK 1031196 A1 HU 0101519 A2 ID 26646 A JP 2002509878 T NO 20004915 A NZ 507066 A PL 343255 A1 PT 1033978 T SI 1033978 T1 SK 14462000 A3 TR 200002829 T2 TW 579299 B ZA 200005261 A			14-10-1999 15-01-2002 02-05-2002 18-10-1999 21-11-2000 07-10-1999 24-03-2004 31-01-2002 15-04-2002 07-10-1999 13-09-2000 01-08-2002 10-05-2002 28-09-2001 25-01-2001 02-04-2002 08-11-2000 31-01-2003 30-07-2001 28-06-2002 31-10-2002 09-04-2001 22-01-2001 11-03-2004 22-05-2001
US 5214156	A 25-05-1993	AT 82954 T AU 616253 B2 AU 3284689 A CA 1331191 C DE 68903659 D1 DE 68903659 T2 DK 223490 A EP 0334538 A1 EP 0407416 A1 ES 2053979 T3 FI 102893 B1		15-12-1992 24-10-1991 16-10-1989 02-08-1994 14-01-1993 22-04-1993 17-09-1990 27-09-1989 16-01-1991 01-08-1994 15-03-1999	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008169

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5214156	A	GR	3006983 T3	30-06-1993
		JP	2750187 B2	13-05-1998
		JP	3503411 T	01-08-1991
		KR	9705323 B1	15-04-1997
		NO	904154 A ,B,	24-09-1990
		NZ	228392 A	26-11-1991
		WO	8909050 A1	05-10-1989
		ZA	8901903 A	29-11-1989
US 4564628	A 14-01-1986	US	4885308 A	05-12-1989
		US	4996226 A	26-02-1991
		US	5177112 A	05-01-1993
		US	5268385 A	07-12-1993
		US	4657925 A	14-04-1987
		US	5256661 A	26-10-1993
		US	4743618 A	10-05-1988

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008169

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 A61K31/135 A61K31/34 A61K31/381 A61K31/40 A61K31/4164  
 A61K31/44 A61P25/24

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, SCISEARCH

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 334 538 A (UPJOHN CO) 27. September 1989 (1989-09-27) Ansprüche 1-9 Seite 4, Zeile 27 - Zeile 34 Beispiele 17,24	1,2,4-7, 10-15,17
X	BARTOSZYK G D: "ANXIOLYTIC EFFECTS OF DOPAMINE RECEPTOR LIGANDS: I. INVOLVEMENT OF DOPAMINE AUTORECEPTORS" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 62, Nr. 7, 1998, Seiten 649-663, XP001079854 ISSN: 0024-3205 Seite 651, Absatz 2 Tabelle 1	1-4, 10-15,17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*'E' Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*'P' Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. November 2004

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

26/11/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008169

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
X	KOSTOWSKI W ET AL: "5-Hydroxytryptamine(1A) receptor agonists in animal models of depression and anxiety" PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY 1992 DENMARK, Bd. 71, Nr. 1, 1992, Seiten 24-30, XP008039045 ISSN: 0901-9928 Seite 24, Spalte 2, Absatz 2 Seite 29, Spalte 1, Absatz 2 -----	1,2,4, 10-15,17
X	DE 198 14 084 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS; DISCOVERY THERAPEUTICS (US)) 14. Oktober 1999 (1999-10-14) Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 37 -----	1,2,4-8, 10-15,17
X	WELNER S A ET AL: "AUTORADIOGRAPHIC QUANTIFICATION OF SEROTONIN-1A RECEPTORS IN RAT BRAIN FOLLOWING ANTIDEPRESSANT DRUG TREATMENT" SYNAPSE (NEW YORK), Bd. 4, Nr. 4, 1989, Seiten 347-352, XP008039049 ISSN: 0887-4476 Zusammenfassung -----	16
X	TIMMERMAN, WIA ET AL: "The potential antipsychotic activity of the partial dopamine receptor agonist (+)N-0437" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY , 181(3), 253-60 CODEN: EJPHAZ; ISSN: 0014-2999, 1990, XP008039005 Seite 254, Spalte 2, Absatz 2 -----	16
A	US 5 214 156 A (ANDERSSON BENGT R ET AL) 25. Mai 1993 (1993-05-25) Spalte 1 Zusammenfassung -----	
A	US 4 564 628 A (HORN ALAN S) 14. Januar 1986 (1986-01-14) das ganze Dokument -----	
A	DRYER S E ET AL: "BIOCHEMICAL AND BEHAVIORAL ACTIONS OF 5 8 DI METHOXYLATED AMINO TETRALINS NEW NONOPIATE ANALGESIC AGENTS" FEDERATION PROCEEDINGS, Bd. 39, Nr. 3, 1980, Seite ABSTRACT 3051; XP008039043 & 64TH ANNUAL MEETING OF THE FED. AM. SOC. EXP. BIOL., ANAHEIM, CALIF., USA, APR. 13-18, 1980. FED PRO ISSN: 0014-9446 das ganze Dokument -----	

-/-

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT /EP2004/008169

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A	<p>PARK S ET AL: "Evaluation of an aminotetraline, CP 14.368, as an antidepressant." CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, CLINICAL AND EXPERIMENTAL. FEB 1972, Bd. 14, Nr. 2, Februar 1972 (1972-02), Seiten 65-70, XP008039025 ISSN: 0011-393X Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	
P,A	<p>"SR 58611A SR 58611" DRUGS IN R AND D 2003 NEW ZEALAND, Bd. 4, Nr. 6, 2003, Seiten 380-382, XP008039046 ISSN: 1174-5886</p> <p>-----</p>	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/008169**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Obwohl der Anspruch 17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle Internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008169

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 0334538	A	27-09-1989	AT 82954 T AU 616253 B2 AU 3284689 A CA 1331191 C DE 68903659 D1 DE 68903659 T2 DK 223490 A EP 0334538 A1 EP 0407416 A1 ES 2053979 T3 FI 102893 B1 GR 3006983 T3 JP 2750187 B2 JP 3503411 T KR 9705323 B1 NO 904154 A , B , NZ 228392 A WO 8909050 A1 US 5214156 A ZA 8901903 A		15-12-1992 24-10-1991 16-10-1989 02-08-1994 14-01-1993 22-04-1993 17-09-1990 27-09-1989 16-01-1991 01-08-1994 15-03-1999 30-06-1993 13-05-1998 01-08-1991 15-04-1997 24-09-1990 26-11-1991 05-10-1989 25-05-1993 29-11-1989
DE 19814084	A	14-10-1999	DE 19814084 A1 AT 210973 T AU 746856 B2 AU 2934199 A BR 9909313 A CA 2326630 A1 CN 1142773 C DE 59900581 D1 DK 1033978 T3 WO 9949852 A1 EP 1033978 A1 ES 2170573 T3 HK 1031196 A1 HU 0101519 A2 ID 26646 A JP 2002509878 T NO 20004915 A NZ 507066 A PL 343255 A1 PT 1033978 T SI 1033978 T1 SK 14462000 A3 TR 200002829 T2 TW 579299 B ZA 200005261 A		14-10-1999 15-01-2002 02-05-2002 18-10-1999 21-11-2000 07-10-1999 24-03-2004 31-01-2002 15-04-2002 07-10-1999 13-09-2000 01-08-2002 10-05-2002 28-09-2001 25-01-2001 02-04-2002 08-11-2000 31-01-2003 30-07-2001 28-06-2002 31-10-2002 09-04-2001 22-01-2001 11-03-2004 22-05-2001
US 5214156	A	25-05-1993	AT 82954 T AU 616253 B2 AU 3284689 A CA 1331191 C DE 68903659 D1 DE 68903659 T2 DK 223490 A EP 0334538 A1 EP 0407416 A1 ES 2053979 T3 FI 102893 B1		15-12-1992 24-10-1991 16-10-1989 02-08-1994 14-01-1993 22-04-1993 17-09-1990 27-09-1989 16-01-1991 01-08-1994 15-03-1999

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT /EP2004/008169

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5214156	A	GR	3006983 T3	30-06-1993
		JP	2750187 B2	13-05-1998
		JP	3503411 T	01-08-1991
		KR	9705323 B1	15-04-1997
		NO	904154 A ,B,	24-09-1990
		NZ	228392 A	26-11-1991
		WO	8909050 A1	05-10-1989
		ZA	8901903 A	29-11-1989
US 4564628	A 14-01-1986	US	4885308 A	05-12-1989
		US	4996226 A	26-02-1991
		US	5177112 A	05-01-1993
		US	5268385 A	07-12-1993
		US	4657925 A	14-04-1987
		US	5256661 A	26-10-1993
		US	4743618 A	10-05-1988

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**